

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
14 décembre 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 00/75177 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: C07K 7/56,  
A61K 38/12, A61P 31/10

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):  
HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse  
Bellini, F-92800 Puteaux (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/01568

(72) Inventeurs; et

(22) Date de dépôt international: 8 juin 2000 (08.06.2000)

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): FAU-  
VEAU, Patrick [FR/FR]; 40, avenue Camille Desmoulins,  
F-93190 Livry Gargan (FR). HAWSER, Stephen [GB/IT];  
Via Casa Zamboni, 54, I-37020 Arbizzano di Valpolicella  
(IT). LEBOURG, Gilles [FR/FR]; 43, rue de Maison  
Rouge, F-93220 Gagny (FR). SCHIO, Laurent [FR/FR];  
24, allée Charles Magne, F-93140 Bondy (FR).

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:

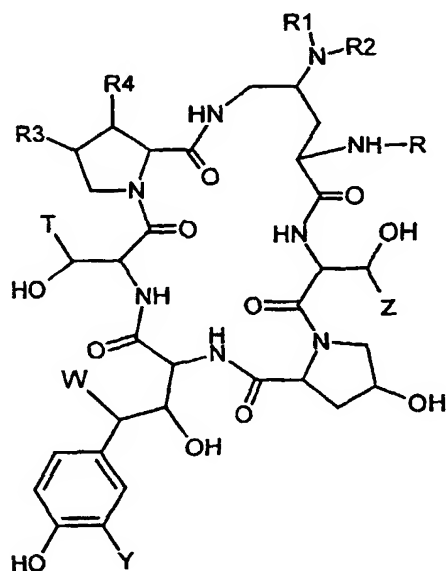
99/07251

9 juin 1999 (09.06.1999) FR

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ECHINOCANDIN DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND APPLICATION AS ANTIFUNGAL AGENTS

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'ECHINOCANDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME ANTIFONGIQUES



(57) Abstract: The invention concerns in all possible isomeric forms as well as their mixtures, compounds of formula (I) wherein: either R<sub>1</sub> represents H or CH<sub>3</sub> and R<sub>2</sub> represents cyclohexyl substituted by an amine, a (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-C≡N radical; or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form with the nitrogen which bears them a cycle with 3, 4 or 5 carbons optionally substituted by an amine; R<sub>3</sub> represents hydrogen, methyl of hydroxyl; R<sub>4</sub> represents hydrogen or hydroxyl; R represents a linear, branched or cyclic chain; T represents hydrogen, methyl, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,

[Suite sur la page suivante]

WO 00/75177 A1



(74) Mandataire: TONNELIER, Marie-José; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

**Publiée:**

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ , a  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  or  $(\text{CH}_2)_2\text{Nalk}^+\text{X}^-$  radical, X being halogen and alk an alkyl radical; Y represents hydrogen, hydroxyl, halogen or  $\text{OSO}_3\text{H}$ ; W represents H or OH; Z represents H,  $\text{CH}_3$ . The compounds of formula (I) have antifungal properties.

(57) Abrégé: L'invention a pour objet sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) dans lesquels ou bien  $\text{R}_1$ : H ou  $\text{CH}_3$  et  $\text{R}_2$  cyclohexyle substitué par une amine, un radical  $(\text{CH}_2)_b\text{-C}\equiv\text{N}$  ou bien  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  forment avec l'azote qui les porte un cycle à 3, 4 ou 5 carbones éventuellement substitué par une amine,  $\text{R}_3$  hydrogène, méthyle ou hydroxyle,  $\text{R}_4$  hydrogène ou hydroxyle, R représente une chaîne linéaire, ramifiée ou cyclique, T hydrogène, méthyle,  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$ , un radical  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  ou  $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$ , X halogène et alc alkyle, Y hydrogène, hydroxyle, halogène ou  $\text{OSO}_3\text{H}$ , W H ou OH, Z H,  $\text{CH}_3$ . Les composés de formule (I) présentent des propriétés antifongiques.

Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de  
préparation et leur application comme antifongiques.

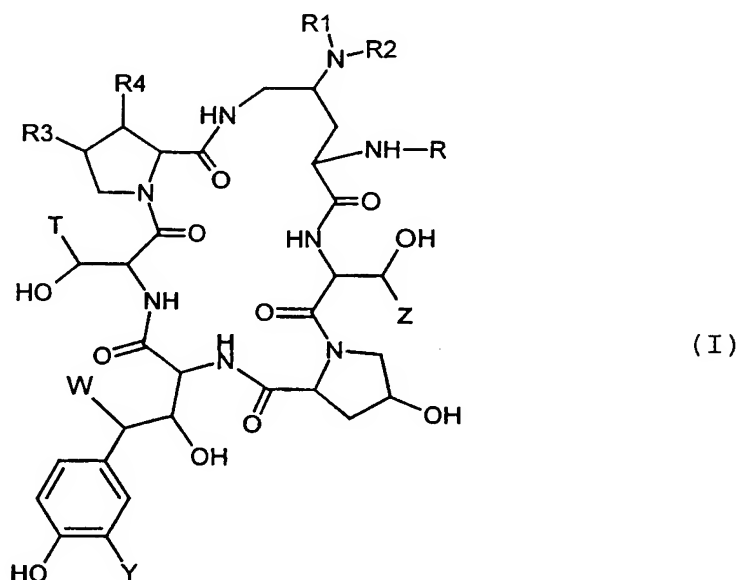
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de  
5 l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur  
application comme antifongiques.

L'invention a pour objet, sous toutes les formes  
d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés  
de formule (I) :

10

15

20

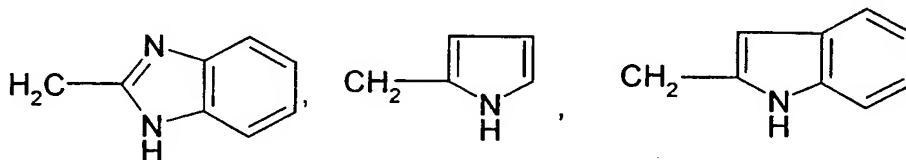


dans lesquels

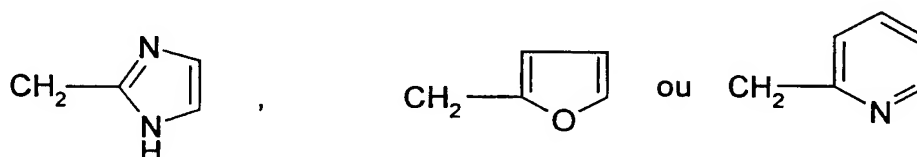
25 ou bien R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical  
méthyle.

R<sub>2</sub> représente un radical cyclohexyle substitué par une amine,  
un radical CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, un radical CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, un radical

30



35



un radical  $\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ , un radical  $-(\text{CH}_2)_a\text{OH}$ , a représentant un nombre entier compris entre 1 et 8, un radical  $(\text{CH}_2)_b-\text{C}\equiv\text{N}$  b représentant un nombre entier compris entre 1 et 8, un radical  $\text{CHCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ , un radical  $(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCOCF}_3$ , un radical  
5  $\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_d\text{OH}$ , d représentant un nombre entier compris entre 1 et 8

ou bien  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  forment avec l'azote qui les porte un cycle à 3, 4 ou 5 carbones éventuellement substitué par une amine  $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou  
10 hydroxyle

$\text{R}_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle  
 $\text{R}$  représente une chaîne linéaire ou ramifiée ou cyclique renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone, renfermant éventuellement, un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs hétéro-  
15 cycles ou un radical acyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou plusieurs hétérocycles,

$\text{T}$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un  
20 radical  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ , un radical  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  ou  $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$ ,  $\text{X}$  étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

$\text{Y}$  représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical  $\text{OSO}_3\text{H}$  ou l'un des sels de ce  
25 radical,

$\text{W}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $\text{OH}$ ,

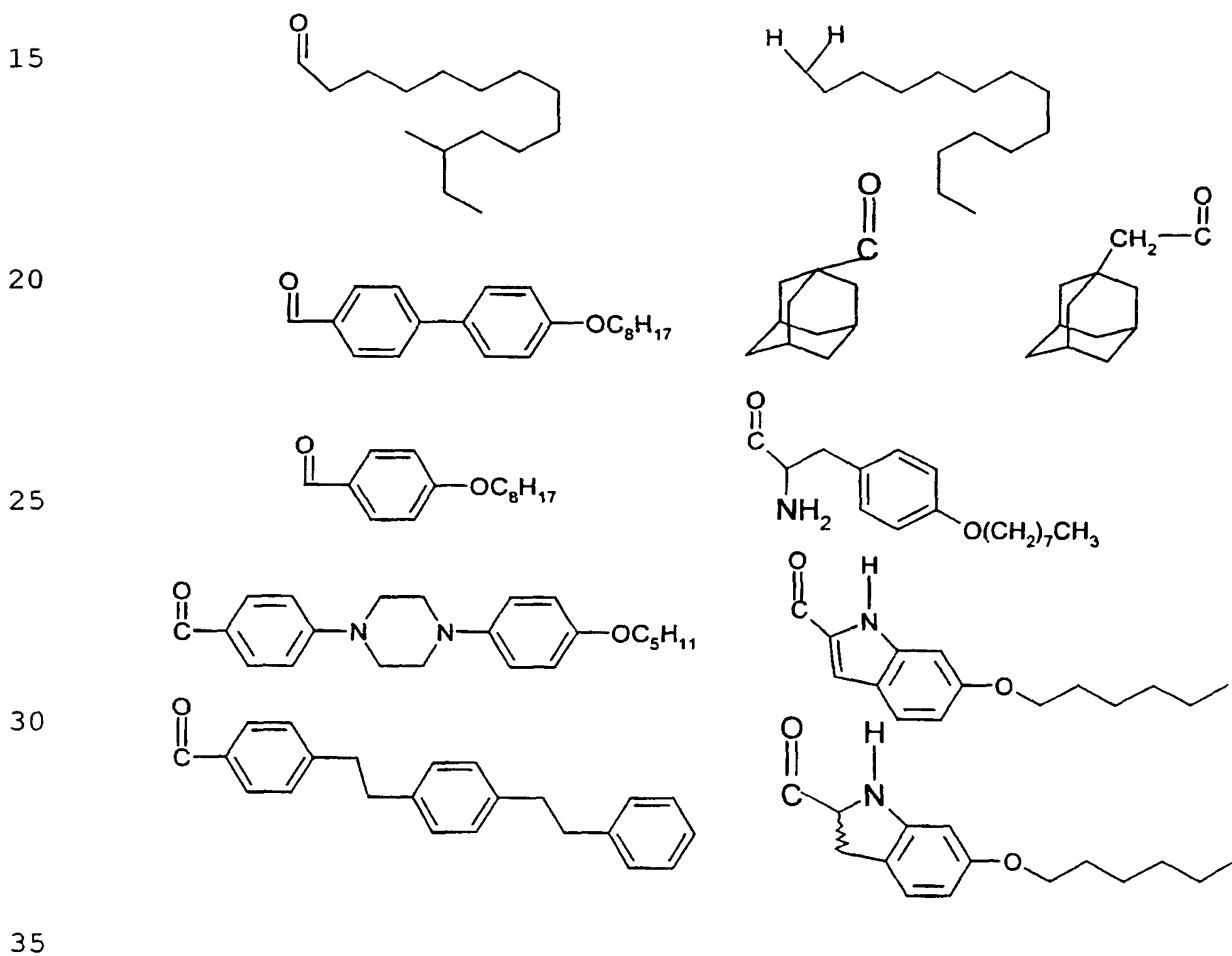
$\text{Z}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

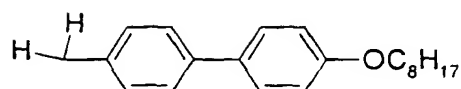
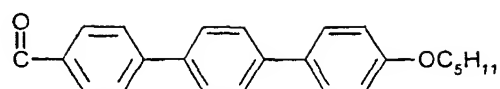
ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).

30 Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ou avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique, trifluoroacétique, propionique, benzoïque, maléique,  
35 fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques tels que les

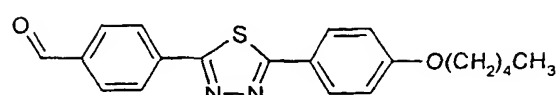
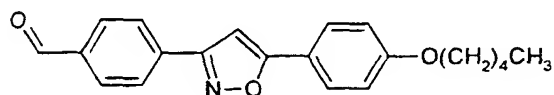
acides benzène ou paratoluènesulfoniques.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer tout particulièrement les composés de formule I dans lesquels T représente un atome d'hydrogène, ceux dans  
5 lesquels W représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels Z représente un radical méthyle, ceux dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels R<sub>3</sub> représente un radical méthyle, ceux dans lesquels R<sub>4</sub> représente un radical hydroxyle, et ceux dans lesquels R  
10 représente un radical

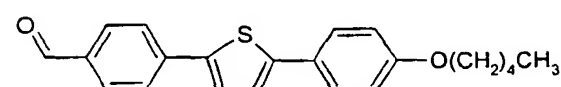
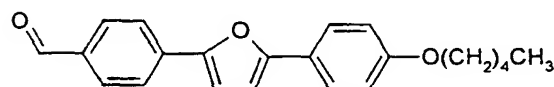




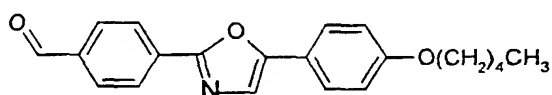
5



10

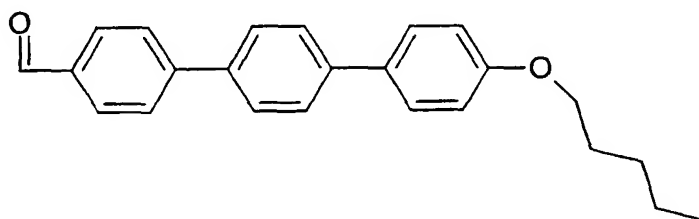


15



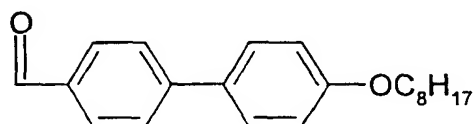
L'invention a tout spécialement pour objet les composés  
 20 de formule I dans lesquels R représente une chaîne

25

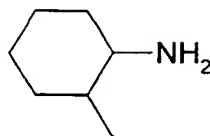


ou une chaîne

30



Parmi les composés préférés de l'invention, on peut  
 35 citer tout particulièrement les composés de formule I dans  
 lesquels  $R_1$  est un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels  $R_2$   
 est un radical



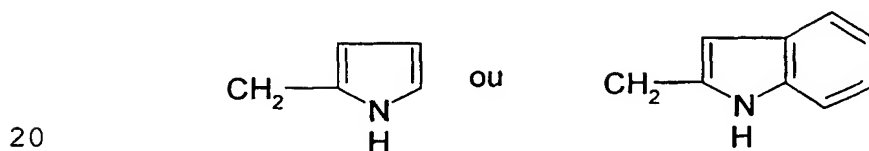
5

ceux dans lesquels R<sub>2</sub> est un radical  $\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2$ , un radical

10  $\text{CH}_3$   $\text{CH}_3$   
 $\text{-CH-CH}_2\text{NH}_2$  ou un radical  $\text{CH}_2\text{-C-NH}_2$  ou encore ceux dans  
 $\text{CH}_3$

15

lesquels R<sub>2</sub> est un radical



L'invention a tout spécialement pour objet les composés de formule (I), dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale et notamment les produits des  
 25 exemples 2 et 3.

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antifongiques ; ils sont notamment actifs sur *Candida albicans* et autres *Candida* comme *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *parapsilosis* et  
 30 *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans*.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés en tant que médicaments chez l'homme ou l'animal, pour lutter notamment contre les candidoses invasives de l'immunodéprimé,  
 35 les candidoses digestives, urinaires, vaginales ou cutanées, les cryptococcoses, par exemple les cryptococcoses neuroméningées, pulmonaires ou cutanées, les aspergilloses bronchopulmonaires et pulmonaires et les aspergilloses

invasives de l'immunodéprimé.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés également dans la prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

- 5 Les composés de l'invention ne sont pas limités à une utilisation pharmaceutique, ils peuvent être également utilisés comme fongicides dans d'autres domaines que pharmaceutiques.

10 L'invention a donc pour objet à titre de composés antifongiques, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a également pour objet les composés de formule (I), à titre de médicaments.

15 L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions peuvent être administrées par voie orale, rectale, parentérale ou par voie locale en application  
20 topique sur la peau et les muqueuses, mais les voies préférées sont les voies orale et parentérale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou  
25 dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceuti  
30 ques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les  
35 conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile



apyrogène.

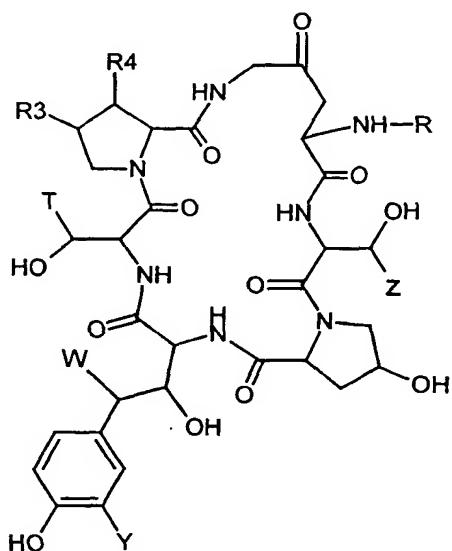
La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 1 g par jour par voie orale ou parentérale, chez l'adulte pour les produits des exemples 2 et 3.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)

10

15

20

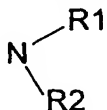


(II)

25 dans laquelle R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, T, Y, W et Z conservent leur signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un dérivé d'amine susceptible d'introduire

30

le radical



dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>

conservent leur signification précédente et si désiré à l'action d'un agent de réduction

et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine,

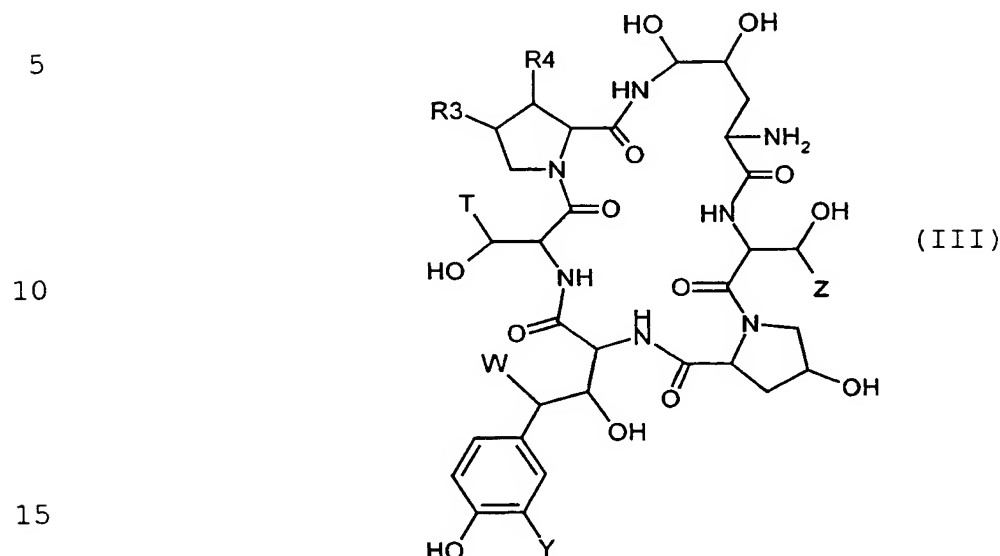
et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu,

35 et/ou d'un agent de séparation des différents isomères obtenus,

et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché.

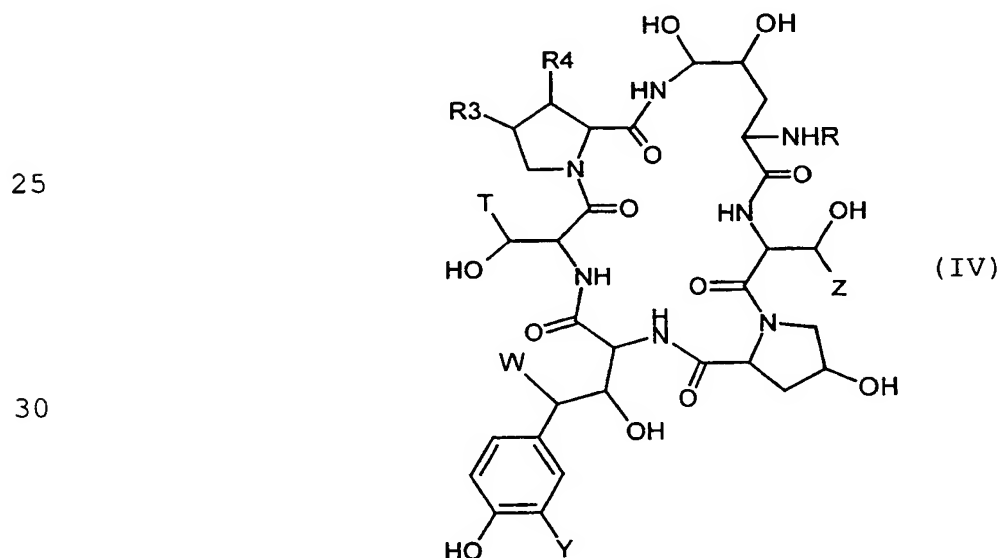
Les composés de formule (II) décrits et revendiqués dans

la demande de brevet WO 99 29716 peuvent être préparés selon un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (III)



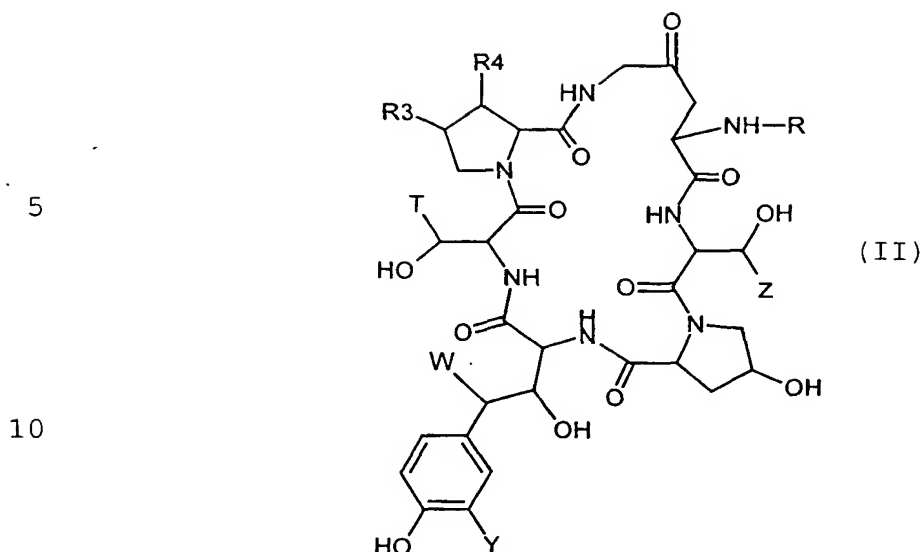
dans laquelle les différents substituants conservent leur signification précédente à l'action d'un agent capable de remplacer  $\text{NH}_2$  par  $\text{NHR}$ , R conservant sa signification précédente pour obtenir le composé de formule (IV)

20



35

que l'on soumet à l'action de l'iodure de triméthylsilyle pour obtenir le composé de formule (II) correspondant



Les exemples suivants illustrent l'invention sans  
15 toutefois la limiter.

**Préparation 1 : "nucléus" de déoxymulundocandine**

On dissout 2 g de déoxymulundocandine dans 20 ml de  
DMSO. On verse cette solution dans une suspension renfermant  
120 g d'Actinoplanes utahensis FH2264 dans 870 ml d'un tampon  
20 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (pH : 6.8). On maintient le mélange réaction-  
nel sous agitation pendant 70 heures à 30°C. On filtre. On  
lave le mycelium avec le tampon de phosphate (pH : 6.8). On  
réunit les liquides de lavage et le filtrat. On chromato-  
graphie le produit obtenu sur une résine DIAION HP 20. et  
25 obtient un produit que l'on utilise tel quel ci-après.

**EXEMPLE 1 : Trifluoroacétate de 1-[4-[(2S)-2-amino-2-  
méthyléthyl)-amino]-N<sup>2</sup>-[[4'-(octyloxy)[1,1'-biphényl]-4-yl]-  
carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]5-  
L-serine-échinocandine B (isomère A et isomère B).**

30 Stade A : 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N<sup>2</sup>-[[4'-(octyloxy)[1,1'-  
biphényl]-4-yl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxy-  
phényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B

1- Préparation de l'ester

On ajoute 632 mg de 2,3,4,5,6 pentafluorophénol et  
35 695 mg de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide à 1 g d'acide 4'-  
octyloxy-[1,1'-biphényl]4-carboxylique dans 22 ml de  
tétrahydrofurane, agite 22 heures à température ambiante,  
filtre, élimine les solvants sous pression réduite, reprend

le résidu dans l'éther, agite à 35°C environ, filtre évapore le solvant, sèche et récupère 1,46 g de produit attendu, utilisé tel quel.

## 2- Couplage

5 On introduit 677 mg de " nucléus " de déoxymulundocandine obtenu à la préparation 1, dans 16 ml de DMF. On agite la solution obtenue pendant 5 minutes et ajoute 793 mg de 4'-(octyloxy)-[1,1'-biphényle]-4-carboxylate de pentafluorophényle obtenu ci-dessus. On maintient le mélange  
10 réactionnel sous agitation et atmosphère d'azote pendant 24 heures. On filtre et concentre. On reprend le résidu à l'éther, triture, maintient 25 minutes sous agitation, essore, lave à l'éther éthylique, chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol,  
15 eau (86/13/1) puis (80/20/1). On obtient ainsi le produit recherché. Rendement 73%.

Stade B : 1-[N2-[[4'-(octyloxy)-[1,1'-biphényle]-4-yl] carbonyl]-4-oxo-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényle)-L-thréonine]-5-L-serine-échinocandine B.

20 On ajoute 311 µl d'iodure de triméthylsilyle dans une suspension renfermant 809 mg de produit du stade A et 19 ml d'acétonitrile. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 15 minutes à 60°C et sous atmosphère d'azote. On verse le mélange dans une solution saturée en  
25 thiosulfate de sodium. On évapore et chromatographie sur silice le résidu obtenu, en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol eau 86/13/1. On obtient le produit recherché. Rendement 55%.

Stade C : Trifluoroacetate de 1-[4-(((2S)-2-amino-2-méthyléthyl)amino)-N2-[[4'-(octyloxy)[1,1'-biphényle]-4-yl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényle)-L-thréonine]5-L-serine-échinocandine B(isomère A et isomère B).

30 On agite quelques minutes à 20°C une solution renfermant 62,5 mg de (S)-(-) dichlorhydrate de diaminopropane, 2,25 ml  
35 de méthanol, de la triéthylamine pour obtenir un pH de 6, quelques grains de siliporité activée, et 150 mg du produit du stade précédent. On introduit 6 mg de NaBH<sub>3</sub>CN. On agite pendant 15 heures à 20°C et obtient après purification HPLC

semi-préparative (éluant : CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O/TFA (50-50-0,02), 11,5 mg d'isomère A, 13 mg d'isomère B.

**EXEMPLE 2** : Trifluoroacétate de 1-[4-[[[(1H-benzimidazol-2-yl)-méthyl)-amino]-N2-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphényl]-4-yl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]5-L-serine-échinocandine B (isomère B).

En opérant comme précédemment à partir du nucléus de deoxymulundocandine préparé à la préparation 1 en obtenant comme produit intermédiaire le 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N2-[[4''-(pentyloxy)[1,1' : 4',1''-terphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine-échinocandine B et le dérivé 4-oxo correspondant, on a obtenu le produit recherché. Isomère A = 7,4 mg, isomère B = 1,2 mg.

**EXEMPLE 3** : Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)-amino]-N2-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphényl]-4-yl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-échinocandine B (isomère A).

En opérant comme précédemment, à partir de 166 mg du dérivé 4-oxo préparé ci-dessus et de 78 mg de (1R, 2R)1-2-diaminocyclohexane, on obtient 462 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, H<sub>2</sub>O, acide acétique 86/13/2/1. On obtient 100 mg de produit que l'on purifie par HPLC semi-préparative à nouveau avec le mélange CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA = 50/50/0,1. On obtient 55 mg de l'isomère A, 5,2 mg de l'isomère B.

**EXEMPLE 4** : Trifluoroacétate de 1-[4-[(2(S)-aminopropyl)-amino]-N2-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphényl]-4-yl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-échinocandine B (isomère A).

En opérant comme précédemment on a obtenu le produit recherché.

**EXEMPLE : Composition pharmaceutique :**

On a préparé des comprimés renfermant :

35	- Produit de l'exemple 3 isomère A.....	150	mg
	- Excipient q.s.p. ....	1	g

(Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE**A - Inhibition de la glucane synthase de Candida albicans.**

5 On purifie des membranes de Candida albicans selon le procédé décrit par Tang et al Antimicrob. Agents Chemother 35, 99-103, 1991. 22,5 µg de protéines membranaires sont incubées dans un mélange de 2Mm de 14C-UDP glucose (activité spécifique = 0,34 mCi./mmol, 50 µg d'α-amylase, 1Mm de dithiotreitol (DTT), 1Mm EDTA, 100Mm NaF, 7µM de GTP-γ-S, 1M de sucrose et 50Mm DE Tris-HCL (pH 7,8) dans un volume de 100µl. Le milieu est incubé à 25°C pendant 1 heure et la réaction terminée par addition de TCA à une concentration finale de 5%. Le mélange réactionnel est transféré sur un 15 filtre de fibre de verre pré-humidifié. Le filtre est lavé, séché et sa radioactivité est comptée.

La mulundocandine est utilisé comme contrôle positif.

Le contrôle du véhicule est effectué avec la même quantité de DMSO 1%. Les résultats obtenus montrent que les produits de 20 l'invention présentent sur ce test une bonne activité en particulier les produits de l'exemple 3 isomère A.

**B - activité sur l'enzyme d'Aspergillus fumigatus.**

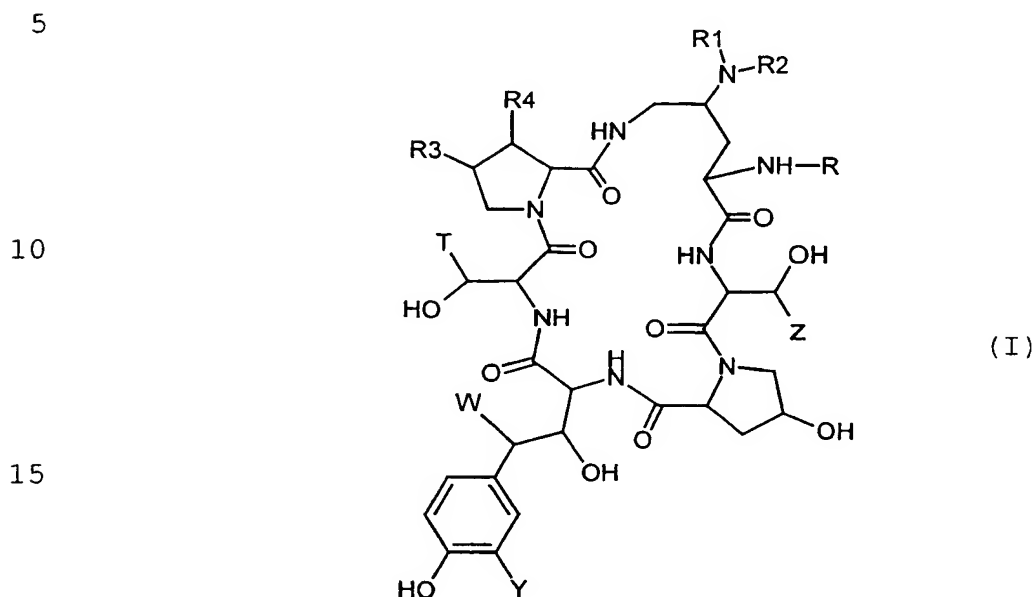
L'enzyme est préparée selon le procédé de Beaulieu et al. (Antimicrob. Agents Chenother 38, 937-944, 1994).

25 Le protocole utilisé est identique au protocole décrit ci-dessus pour l'enzyme de Candida albicans sauf que l'on n'utilise pas de dithiotreitol dans le mélange réactionnel.

Les produits présentent sur ce test une bonne activité.

## REVENDICATIONS

1) Sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :

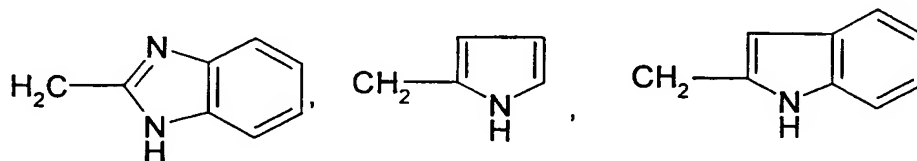


dans lesquels

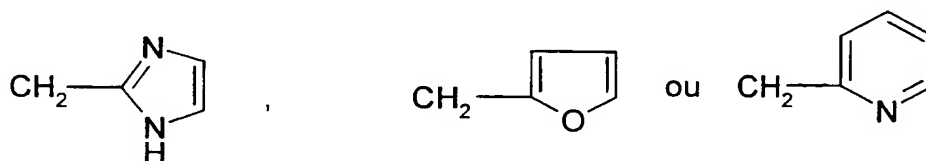
20 ou bien  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

$R_2$  représente un radical cyclohexyle substitué par une amine, un radical  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ , un radical  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}_2$ , un radical

25



30



35 un radical  $\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ , un radical  $-(\text{CH}_2)_a\text{OH}$ ,  $a$  représentant un nombre entier compris entre 1 et 8, un radical  $(\text{CH}_2)_b-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $b$  représentant un nombre entier compris entre 1 et 8, un radical  $\text{CHCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ , un radical  $(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCOCF}_3$ , un radical

$\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_d\text{OH}$ , d représentant un nombre entier compris entre 1 et 8

ou bien  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  forment avec l'azote qui les porte un cycle à 3, 4 ou 5 carbones éventuellement substitué par une amine

5  $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle

$\text{R}_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle

$\text{R}$  représente une chaîne linéaire ou ramifiée ou cyclique renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone, renfermant éventuellement, un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs hétérocycles ou un radical acyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou plusieurs hétérocycles,

15  $\text{T}$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ , un radical  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  ou  $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$ ,  $\text{X}$  étant un atome d'halogène et  $\text{alc}$  un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

$\text{Y}$  représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical  $\text{OSO}_3\text{H}$  ou l'un des sels de ce radical,

$\text{W}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $\text{OH}$ ,

$\text{Z}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).

2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dans lesquels  $\text{T}$  représente un atome d'hydrogène.

3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 ou 2 dans lesquels  $\text{W}$  représente un atome d'hydrogène.

30 4) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels  $\text{Z}$  représente un radical méthyle.

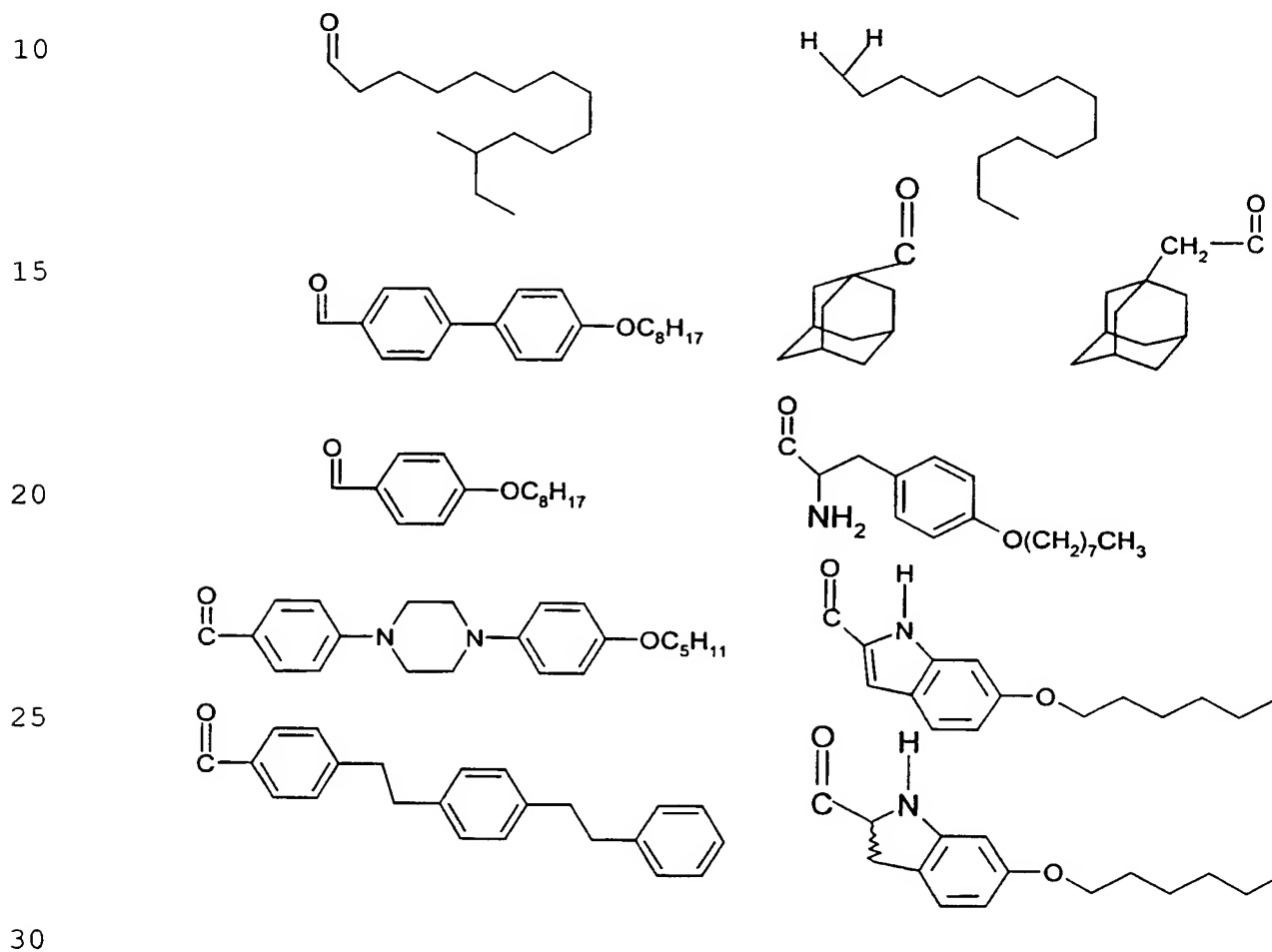
5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels  $\text{Y}$  représente un atome d'hydrogène.

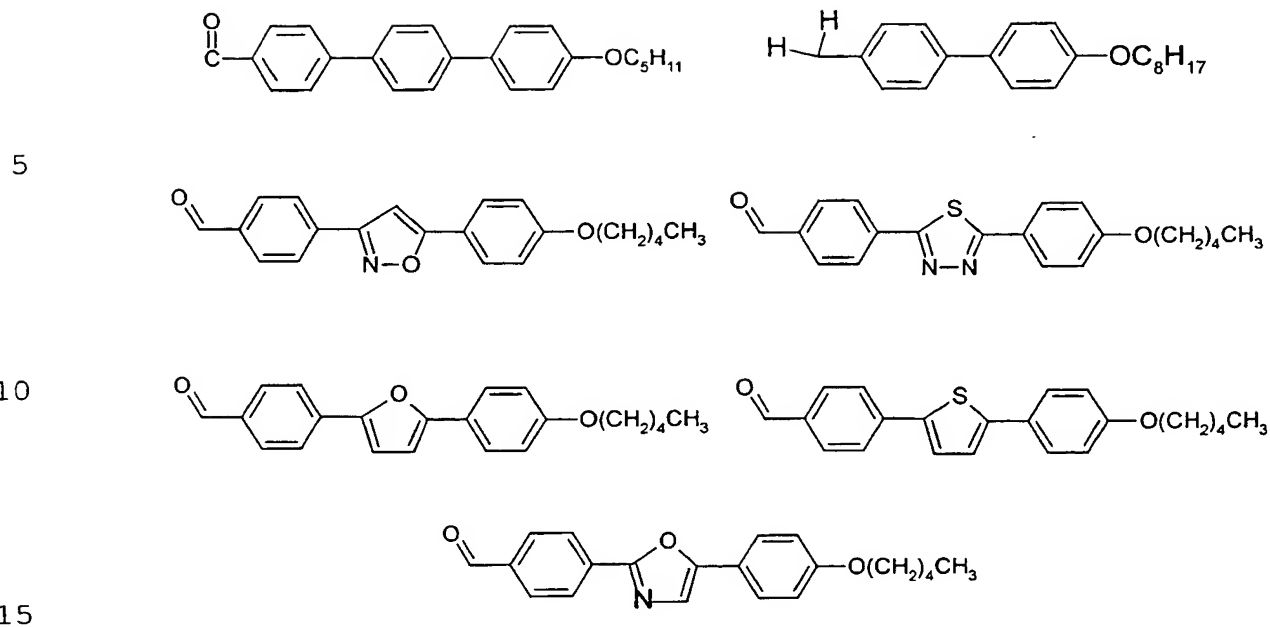
35 6) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels  $\text{R}_3$  représente un radical méthyle.



7) Les composés de formule définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquels  $R_4$  représente un radical hydroxyle.

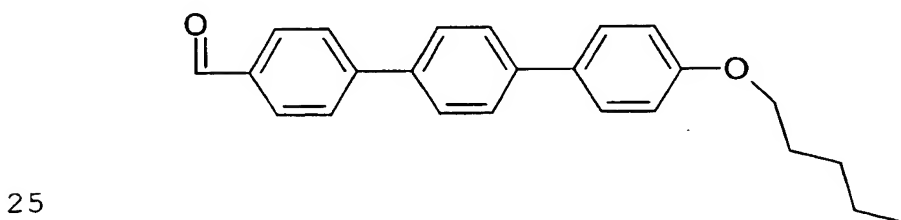
8) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lesquels R représente un radical





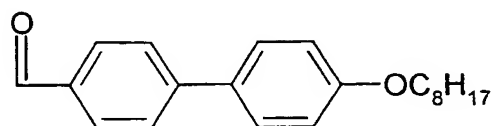
9) Les composés de formule (I) définis à la revendication 8, dans lesquels R représente une chaîne

20



10) Les composés de formule (I) définis à la revendication 8, dans lesquels R représente une chaîne

30



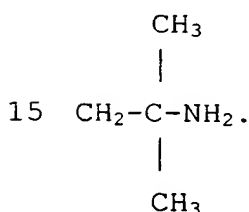
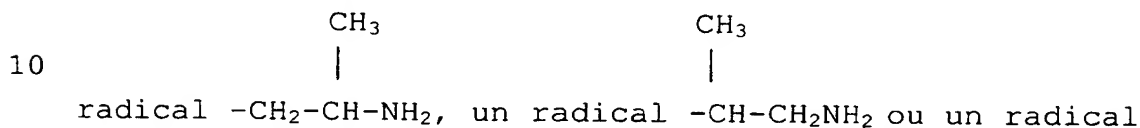
35

11) Les composés de formule (I) définis à une quelconque des revendications 1 à 10 dans lesquels R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène.

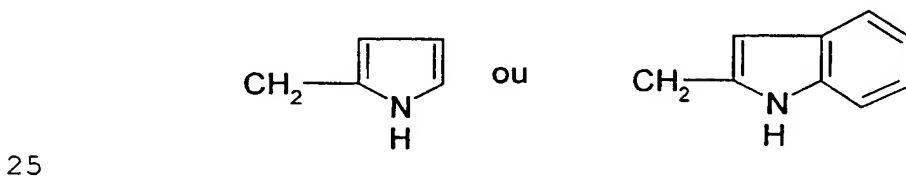
12) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans lesquels R<sub>2</sub> est un radical



13) Les composés de formule (I) définis à l'une des quelconques revendications 1 à 11 dans lesquels R<sub>2</sub> est un



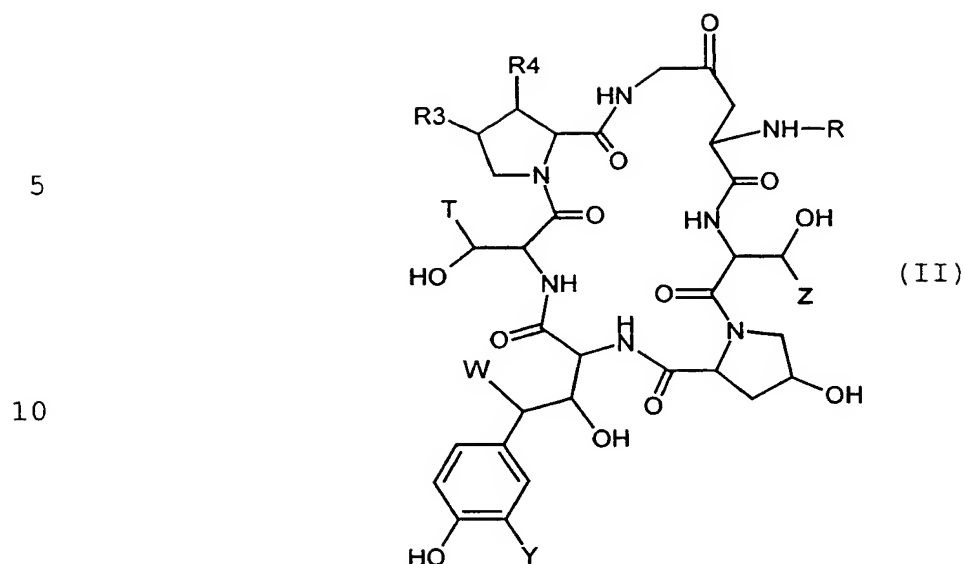
14) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans lesquels R<sub>2</sub> est un radical



15) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14 dont les noms suivent :

- Trifluoroacetate de 1-[4-[[[1H-benzimidazol-2-yl)-méthyl)-amino]-N2-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphényl]-4-yl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]5-L-serine-échinocandine B(isomère B),
- Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclo-hexyl)-amino]-N2-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphényl]-4-yl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-échinocandine B(isomère A).

16) Procédé de préparation des composés de formule (I) définis à l'une des quelconques revendications 1 à 15 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)



15 dans laquelle R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, T, Y, W et Z conservent leur signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un dérivé d'amine susceptible d'introduire

20 le radical  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$  dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>

conservent leur signification précédente et si désiré à l'action d'un agent de réduction

et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine,

25 et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu, et/ou d'un agent de séparation des différents isomères obtenus,

et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché.

30 **17)** A titre de composés antifongiques, les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 15, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

**18)** Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de médicament au moins un composé de formule (I) défini à l'une quelconque des revendications 1 à 15, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/FR 00/01568

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K/56 A61K38/12 A61P31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99 29716 A (MARKUS ASTRID ; MELON MANGUER DOMINIQUE (FR); SCHIO LAURENT (FR); C) 17 June 1999 (1999-06-17) the whole document	1-18
A	WO 96 13272 A (MERCK & CO INC ; BALKOVEC JAMES M (US); BOUFFARD FRANCES A (US); DR) 9 May 1996 (1996-05-09) the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2000

Date of mailing of the international search report

29/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Groenendijk, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01568

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9929716 A	17-06-1999	FR 2772028 A	11-06-1999
		FR 2784993 A	28-04-2000
		AU 1565999 A	28-06-1999
		BR 9813531 A	10-10-2000
		EP 1036090 A	20-09-2000
		NO 20002959 A	09-08-2000
WO 9613272 A	09-05-1996	US 5516756 A	14-05-1996
		AU 691998 B	28-05-1998
		AU 4016495 A	23-05-1996
		CA 2202920 A	09-05-1996
		EP 0789579 A	20-08-1997
		JP 10508026 T	04-08-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/01568

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07K7/56 A61K38/12 A61P31/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	WO 99 29716 A (MARKUS ASTRID ; MELON MANGUER DOMINIQUE (FR); SCHIO LAURENT (FR); C) 17 juin 1999 (1999-06-17) le document en entier	1-18
A	WO 96 13272 A (MERCK & CO INC ; BALKOVEC JAMES M (US); BOUFFARD FRANCES A (US); DR) 9 mai 1996 (1996-05-09) le document en entier	1-18

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Groenendijk, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Form. Internationale No

PCT/FR 00/01568

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9929716 A	17-06-1999	FR 2772028 A	11-06-1999
		FR 2784993 A	28-04-2000
		AU 1565999 A	28-06-1999
		BR 9813531 A	10-10-2000
		EP 1036090 A	20-09-2000
		NO 20002959 A	09-08-2000
WO 9613272 A	09-05-1996	US 5516756 A	14-05-1996
		AU 691998 B	28-05-1998
		AU 4016495 A	23-05-1996
		CA 2202920 A	09-05-1996
		EP 0789579 A	20-08-1997
		JP 10508026 T	04-08-1998